

## КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ПАЦИЕНТОК С ЭНДОМЕТРИОЗОМ ЯИЧНИКОВ И НЕУДАЧАМИ ЭКО

О.Б. Калинин, Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов, О.Р. Аравина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет»

## COMPREHENSIVE ASSESSMENT OF ENDOMETRIAL STATUS IN PATIENTS WITH OVARIAN ENDOMETRIOSIS AND IVF FAILURES

O.B. Kalinkina, Y.V. Tezikov, I.S. Lipatov, O.R. Aravina

Samara State Medical University

### Реферат

Целью исследования послужило оценить иммуногистохимические параметры эндометрия и цитокиновый статус у пациенток с эндометриозом яичников и неудачами ЭКО. Нами проведен ретроспективный анализ протоколов ЭКО, проведено проспективное комплексное обследование иммунологических параметров и белков функции эндометрия в крови, ультразвуковых характеристик эндометрия, иммуногистохимическая оценка эндометрия у 50 женщин с подтвержденным лапароскопически эндометриозом яичников и 25 женщин с бесплодием вследствие мужского фактора, выступивших группой контроля. Найдены достоверные отличия в иммуногистохимических, иммунологических параметрах эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников и неудачами ЭКО. Нами предложен комплексный подход к оценке функции эндометрия у пациенток, который может быть использован у пациенток на этапе подготовки к лечению методами ВРТ с целью улучшения исходов лечения с целью наступления беременности.

**Ключевые слова:** эндометриоз яичников, гликоделин, интерлейкин-1b, интерлейкин 8, бесплодие, эндометрий, ЭКО.

### Abstract

The aim of the study was to assess the morphological structure, immunohistochemical parameters of the endometrium, cytokine status and specific fertility protein in patients with ovarian endometriosis and IVF failures. We conducted a prospective comprehensive examination of immunological parameters and proteins of endometrial function in the blood, ultrasound characteristics of the endometrium, immunohistochemical evaluation of the endometrium in 50 women with laparoscopically confirmed ovarian endometriosis and 25 women with infertility due to the male factor who acted as a control group. Significant differences were found in immunohistochemical and immunological parameters of the endometrium in patients with ovarian endometriosis and IVF failures. We have proposed a comprehensive approach to the evaluation of endometrial function in patients which can be used in patients at the stage of preparation for treatment with ART methods in order to improve the outcomes of treatment for the purpose of pregnancy.

**Key words:** ovarian endometriosis, glycodeilin, interleukin-1b, interleukin 8, infertility, endometrium, IVF.

Поражение органов репродуктивной системы женщины, страдающей эндометриозом, может существенно осложнить реализацию детородной функции [1-2]. Основной механизм развития бесплодия вследствие эндометриоза до конца не ясен и остается темой постоянных дискуссий в современном научном обществе. На сегодняшний день в современной литературе описано негативное влияние эндометриозных очагов на функцию яичников и маточных труб, а также на готовность матки к имплантации [3-4]. Более того, эндометриоз может существенно изменять анатомию органов малого таза, способствуя развитию крупных яичниковых образований [5]. Однако, до сих пор остается неясным факт: являются ли очаги эндометриоза причиной бесплодия, либо бесплодие сопровождается развитием эндометриозного поражения женской репродуктивной системы?

К патогенетическим механизмам бесплодия, ассоциированного с эндометриозом, относят как широко описанное развитие непроходимости и окклюзии маточных труб вследствие сопутствующего спаечного процесса, так и менее изученное снижение способности эндометрия к имплантации и ухудшение качества ооцитов из-за индуцированного системой цитокинов воспаления и дисбаланса других пролиферативных, гормональных, иммунозависимых систем [6]. Мы предположили, что возможной причиной неудач ЭКО у пациенток с эндометриозом яичников может являться не только качество яйцеклеток, но и состояние эктопического эндометрия и провоспалительных систем.

**Целью исследования** было оценить морфологическую структуру, иммуногистохимические параметры эндометрия, цитокиновый статус и специфический белок

фертильности у пациенток с эндометриозом яичников и неудачами ЭКО.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С этой целью нами проведено проспективное исследование 50 женщин с подтвержденным в ходе хирургического лечения эндометриозом яичников и неудачами имплантации в ходе лечения методом ЭКО. В качестве контроля взяты 25 женщин с неудачами ЭКО и проведенной диагностической лапароскопией и подтвержденным диагнозом бесплодия по мужскому фактору в паре.

Всем пациенткам проведено комплексное исследование, включавшее физикальное обследование и оценку овариального резерва: фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), антимюллерова гормона (АМГ), уровня эстрадиола крови, взятых на 2-4 дни менструального цикла. Ультразвуковая оценка состояния эндометрия проводилась во II фазу натурального цикла с 19-21 дни, оценивалась толщина эндометрия и ультразвуковые критерии хронического эндометрита (эхогенность, кальцинаты, кровоток). Проводилось исследование провоспалительных цитокинов крови и гликоделина, специфического белка репродуктивной системы крови, методом иммуноанализа: ИЛ 1b, ИЛ 8, гликоделин. Всем пациенткам выполнено гистероскопическое исследование с забором эндометрия до 10 дня цикла. В аспиратах оценивалась морфологическая структура, и проводился иммуногистохимический анализ мембранной экспрессии антитела CD128((B-A38) CD-138/syndecan-1, Roche-Ventana) системой детекции ultra-view Universal DAB Detection Kit с доокрашиванием Hematoxylin II (Ventana) и Bluing Reagent. Оценивались следующие иммуногистохимические параметры экспрессии эстрогеновых рецепторов (РЭ), использовалась тест система и реактивы фирмы Bioscare, Германия (клон SP1, IgG изотип); рецепторов прогестерона (РП), (клон PGR 16, IgG1 изотип). Методика подсчета применялась согласно рекомендациям ВОЗ: подсчитывалось количество клеток, осуществляющих экспрессию исследуемых маркеров [7].

Критериями исключения из исследования являлся выявленный хронический эндометрит по данным УЗИ и гистологического исследования, экспрессии CD128 (норма -0).

Статистическая обработка осуществлялась при помощи программы SPSS Statistics 25. При близком к нормальному распределению проводилось вычисление средней арифметической величины (М), среднеквадратического отклонения (SD). При отклонении от нормального закона распределения проводилось вычисление медианы (Me) с межквартильным интервалом [25 квартиль (Q<sub>1</sub>) – 75 квартиль (Q<sub>3</sub>)]. Статистические различия рассчитывались с применением рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса с последующими межгрупповыми сравнениями по критерию U-Манна-Уитни. Критическое значение уровня значимости принимали равным 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток исследуемых групп нами не было найдено статистически значимых отличий по возрасту, весу, росту, индексу массы тела (вес в кг, приведенный к квадрату роста в метрах), состоянию овариального резерва и уровню эстрогенов, толщине эндометрия на 19-21 дни цикла (таблица 1).

При оценке иммуногистохимических параметров нами найдены существенные отличия (таблица 2). В эутопическом эндометрии пациенток с эндометриозом яичников как в стромальном, так и в железистом компонентах снижена экспрессия эстрогенов и прогестерона по сравнению с эндометрием группы контроля (различия высоко значимы статистически - $p < 0,001$ ).

По данным литературы, уровни экспрессии рецепторов эстрогенов и прогестерона в эндометрии женщин с аденомиозом существенно отличаются от таковых в эндометрии здоровых женщин [8]. Измененная экспрессия эстрогеновых рецепторов приводит к связыванию предшественников синтеза рецепторов прогестерона, что потенциально может негативно сказываться на имплантации эмбриона. Помимо этого, выявленные нами существенные отличия в уровнях воспалительных цитокинов подтверждают системный характер течения эндометриоза. Повышение специфического репродуктивного белка – гликоделина также является следствием течения эндометриоза и может быть рассмотрено как причина отсутствия наступления беременности в циклах ЭКО.

Таблица 1. Медико-социальные параметры исследуемых групп (Me [Q<sub>1</sub>-Q<sub>3</sub>],%)

	Группа контроля n=25	Эндометриоз яичников n=50	p
Возраст на момент операции, годы	30,00 (27,50–33,00)	32,00 (28,00–35,00)	0,18
Продолжительность бесплодия, годы	8,00 (5,00–11,00)	8,00 (4,00–10,00)	0,95
Рост, см	166,00 (158,50–170,50)	165,00 (158,00–169,00)	0,81
Вес, кг	66,00 (62,50–74,00)	67,00 (58,00–71,00)	0,53
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	24,80 (21,80–26,52)	23,94 (20,83–26,30)	0,38
ФСГ (МЕ/мл)	7,59 (4,35–9,95)	8,00 (5,90–9,50)	0,63
Эстрадиол (пмоль/л)	450 (364,50–553,50)	432 (245,00–577,00)	0,35
АМГ (нг/мл)	2,98 (2,59–3,28)	2,70 (1,98–3,15)	0,11
Толщина эндометрия на 19-21 дни менструального цикла (мм)	8,84±0,22	9,33±0,22	0,352

**Таблица 2.** Иммуногистохимические параметры эндометрия и провоспалительный статус и белки фертильности крови у женщин исследуемых групп (M ±SD)

	Группа контроля n=25	Эндометриоз яичников n=50	p
Строма			
Экспрессия РЭ (%)	80,84±0,95	44,73±1,92	<0,001
Экспрессия РП (%)	89,55±1,09	58,40±1,14	<0,001
Железы:			
Экспрессия РЭ (%)	67,96±1,28	35,37±0,95	<0,001
Экспрессия РП (%)	87,64±1,27	25,89±2,77	<0,001
Показатели крови:			
ИЛ 1b (пкг/мл)	110,00±1,47	383,16±4,96	<0,001
ИЛ 8 (пкг/мл)	13,82±1,58	67,16±1,47	<0,001
Гликоделин (нг/мл)	13,18±0,73	48,97±1,85	<0,001

**В современной литературе описаны преимущества консервативной терапии эндометриоза с доказанным комплексным противовоспалительным, метаболическим и улучшающим рецепторный статус действием [9].**

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексная оценка состояния эндометрия, включающая иммуногистохимическое, иммунологическое, ультразвуковое исследование функции эндометрия у пациенток с эндометриозом яичников и неудачами ЭКО показала существенные различия с таковыми параметрами в группе контроля. Предложенный нами подход может быть использован у пациенток на этапе подготовки к лечению методами ВРТ с целью улучшения исходов лечения с наступлением беременности.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Dunselman G.A., Vermeulen N., Becker C., Calhaz-Jorge C., D'Hooghe T., De Bie B. et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. Human reproduction (Oxford, England). 2014; 29(3): 400–12. doi: 10.1093/humrep/det457.
2. Адамян, Л.В., ред. Эндометриоз: Диагностика, лечение и реабилитация, клинические рекомендации по ведению больных. Москва; 2016. [Adamyanyan, L.V., ed. Endometriosis: Diagnostics, treatment and rehabilitation, clinical recommendations about maintaining patients. Moscow; 2016. (in Russian)].
3. Kahyaoglu I. [et al.]. Comparison of Ki-67 proliferative index between eutopic and ectopic endometrium: a case control study. Taiwanese journal of obstetrics & gynecology. – 2012. – Vol. 51 – №3. – P. 393–396.
4. Калинкина О.Б., Тезиков Ю.В., Тезикова Т.А., Липатов И.С., Крюкова Г.А., Аравина О.Р. Эффективность терапии пациенток с эндометриодными кистами яичников. Аспирантский вестник Поволжья. 2016; 1-2: 21–26. [Kalinkin O.B., Thesikov Yu.V., Thesikova T.A., Lipatov I.S., Krukova G.A., Aravina O.R. Effectiveness of therapy of patients with endometrioid ovarian cysts. Aspirantskij vestnik Povolzh'ya. 2016; 1-2: 21–26. (in Russian)].
5. Bossuyt P.M., Shaikh R., Farquhar C., Jordan V., Scheffers C.S., Mol B.W., Johnson N., Hull M.L. Blood biomarkers for the non-

invasive diagnosis of endometriosis. Nisenblat V. Cochrane Database Syst Rev. 2016 May 1; (5):CD012179. Epub 2016 May 1.

6. Pshenichnyuk E.Y., Asaturova A.V., Adamyan L.V., Zaytsev N.V. Immunohistochemical predictors of recurrent ovarian endometriomas after laparoscopic surgery. Arkh. Patol. 2018; 80(4): 14–20. doi: 10.17116/patol201880414.
7. Uncu G. [et al.] Prospective assessment of the impact of endometriomas and their removal on ovarian reserve and determinants of the rate of decline in ovarian reserve // Human reproduction (Oxford, England). – 2013. – Vol. 28 – №8. – P. 2140–2145.
8. Bulletti C. [et al.] Endometriosis and infertility. Journal of assisted reproduction and genetics. –2010.–Vol. 27–№8.– P. 441–447.
9. Радзинский В.Е. и др. Прегравидарная подготовка: клинический протокол. Москва: StatusPraesens; 2016.